

Aus der Städtischen Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
in Zürich

Leiter: Prof. Dr. med. W. Burckhardt

**Zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen
durch medikamentöse Beeinflussung
des vegetativen Nervensystems
(Erfahrungen mit Hydergin und Dilvasène)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

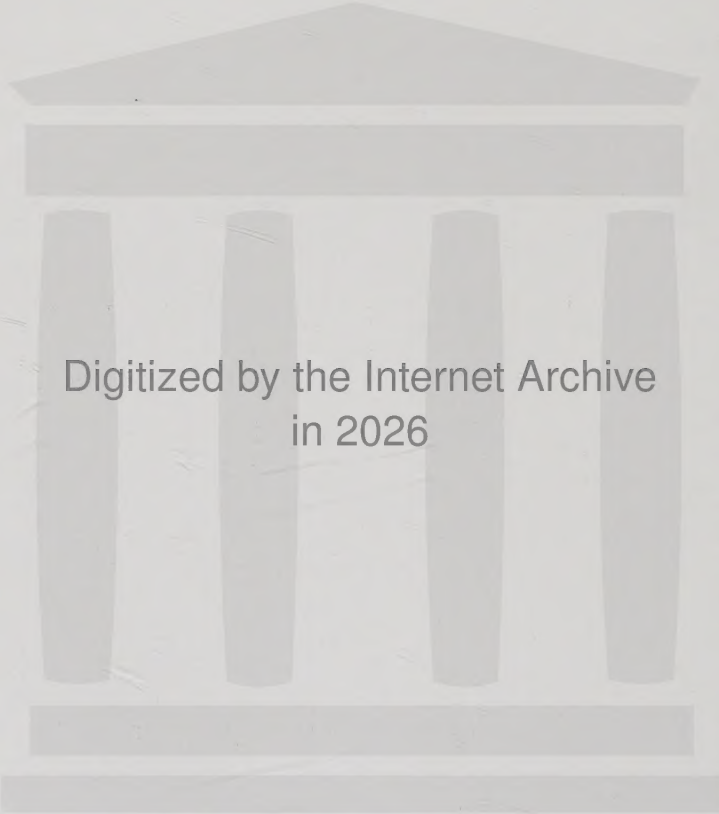
MATTHIAS MEIER

von Kilchberg (Zch.)

Genehmigt auf Antrag von Prof. G. Miescher

ZÜRICH 1950

DRUCK: HALLWAG BERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507215_0034

Aus der Städtischen Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
in Zürich
Leiter: Prof. Dr. med. W. Burckhardt

**Zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen
durch medikamentöse Beeinflussung
des vegetativen Nervensystems
(Erfahrungen mit Hydergin und Dilvasène)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

MATTHIAS MEIER

von Kilchberg (Zch.)

Genehmigt auf Antrag von Prof. G. Miescher

ZÜRICH 1950

DRUCK: HALLWAG BERN

*Meinen Eltern
in herzlicher Dankbarkeit*



PRAXIS, Schweiz. Rundschau für Medizin
Nr. 27, vom 6. Juli 1950

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
I. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	6
1. Vegetatives Nervensystem und peripherer Blutkreislauf. .	6
2. Vegetatives Nervensystem und Wärmehaushalt	8
3. Die Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Pathogenese peripherer Durchblutungsstörungen.	10
II. Bisherige Erfahrungen mit auf das vegetative Nervensystem wirkenden Mitteln	12
1. Frühere Präparate	12
2. Hydergin.	13
3. Dilvasène	14
III. Eigene Untersuchungen	15
1. Untersuchungsmethoden	15
2. Diagnostische Befunde.	18
3. Ergebnisse mit Hydergin	21
4. Ergebnisse mit Dilvasène	28
5. Die kombinierte Hydergin-Dilvasène-Behandlung	32
6. Nachuntersuchungen nach Abschluss der Behandlung . .	34
IV. Besprechung der Resultate	34
V. Zusammenfassung	39
VI. Literaturverzeichnis	41

Zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen durch medikamentöse Beeinflussung des vegetativen Nervensystems (Erfahrungen mit Hydergin und Dilvasène)

Einleitung

Bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen hat sich in jüngster Zeit das Interesse wieder mehr von den chirurgischen zu den medikamentösen Methoden hingewandt. Unter den zahlreichen neuen gefässerweiternden Mitteln gibt es nur einige wenige, deren Wirkungsmechanismus auch pharmakologisch-theoretisch genau abgeklärt ist. Dazu gehören das Sympathicolyticum Hydergin und das Parasympathicomimeticum Dilvasène. Beide beeinflussen auf verschiedene Weise, aber in gleicher Zielrichtung das vegetativ-autonome System.

Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen einer derartigen Therapie kurz zusammenzufassen, um dann diese beiden experimentell genau untersuchten, klinisch aber noch relativ wenig erprobten Medikamente auf ihre Bewährung in der Praxis zu prüfen.

Einer grössern Anzahl Patienten der Städtischen Poliklinik Zürich wurden deshalb Hydergin oder Dilvasène zur Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen verabreicht und die während eines Jahres gesammelten Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit festgehalten.

Die Zahlen im Text beziehen sich auf die entsprechenden Nummern im Literaturverzeichnis.

Folgende Abkürzungen wurden einfachheitshalber im Text verwendet:

VNS = vegetatives Nervensystem

PDB = periphere Durchblutung

DBS = Durchblutungsstörung

HT = Hauttemperatur

WE = Wiedererwärmung; WEV = Wiedererwärmungsversuch

PW = Planimeterwert der Wiedererwärmungskurve (WEK)

H. = Hydergin; D. = Dilvasène

BD = Blutdruck

I. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

1. Vegetatives Nervensystem und peripherer Blutkreislauf.

Der periphere Blutkreislauf hat zwei Hauptfunktionen zu erfüllen: einerseits gewährleistet er die Ernährung der Gewebe, andererseits spielt er im Rahmen der Regulierung der Körpertemperatur eine ausschlaggebende Rolle. Dabei dient das System der Arterien und Arteriolen der sinngemässen Verteilung des Blutes in die einzelnen Organe oder Versorgungsbezirke, während mittels des Kapillarnetzes die Kontaktfläche zwischen Blut und Geweben vergrössert oder vermindert wird. Die Mechanismen der venösen Strombahn schliesslich erlauben eine zweckmässige Dosierung der Gesamtzirkulationsgrösse. Die Vermittlung dieser mannigfaltigen Regulationsvorgänge geschieht in sehr weitgehendem Masse über das VNS (Hess, 23, 24).

Das VNS wurde bis vor kurzem nach anatomischen Gesichtspunkten eingeteilt in ein thorakolumbales (= sympathisches) und ein kraniosakrales (= parasympathisches) System entsprechend den Ursprungsgebieten der Hauptanteile. Für die meisten Blutgefässe waren lange Zeit nur konstriktorische Nerven in Form reichverzweigter perivaskulärer Plexus sympathischer Herkunft nachgewiesen. Neuerdings werden aber

auch spinal-parasympathische Fasern beschrieben, die durch die Hinterwurzeln aus dem Rückenmark austreten, in besonderen Spinalganglienzellen geschaltet werden und unter anderem zu den Blutgefäßen und Skelettmuskeln verlaufen. In funktioneller Hinsicht wird ihnen eine trophische Bedeutung zugeschrieben; auf die peripheren Gefäße wirken sie dilatierend (34, 4, 62, 68).

Hess (24) hat der starren anatomischen eine physiologisch-teleologische Einteilung des VNS zur Seite gestellt. Statt vom parasympathischen und sympathischen spricht er von einem trophotrop-endophylaktischen, bzw. einem ergotropen Innervationssystem. Ersteres aktiviert jene vegetativen Funktionen, die dem Schutze und der Entlastung der inneren Organe sowie der Erhaltung der Zellen dienen. Die ergotrope Funktionseinstellung dagegen regelt in optimaler Weise die Beziehungen des Individuums zu seiner Umwelt und erlaubt ihm, sich ihr gegenüber zu behaupten.

Die Reizübertragung von Fasern des VNS auf die Rezeptorzellen geht mittels chemischer Wirksubstanzen vor sich. Bei Reizung eines parasympathischen Nerven wird Acetylcholin freigesetzt, das auf die Erfolgszellen einwirkt, dann aber sehr rasch durch die überall in den Geweben auffindbare Cholinesterase abgebaut wird. Im Bereich der sympathischen Nervenbahnen erfüllt das Adrenalin oder eine diesem nahe verwandte Substanz die Funktion des chemischen Ueberträgers der Reize vom peripheren Ende der postganglionären Faser auf die reagierende Zelle (40).

Die Reaktionsweise der Blutgefäße auf Impulse seitens des VNS bzw. auf seine Ueberträgersubstanzen wurde an Hand zahlreicher Untersuchungen sowohl an isolierten überlebenden als auch an im Organismus belassenen Gefäßen geklärt (4, 5, 10, 15, 66). Die Resultate lassen sich schematisierend dahin zusammenfassen, dass Adrenalin in genügender Konzentration immer eine starke arterielle Konstriktion im Splanchnicus- und Hautgebiet sowie in der ruhenden Muskulatur bewirkt, dagegen die zuführenden Gefäße der aktiven Skelettmuskeln und die Coronararterien erweitert. Nur teilweise gilt dasselbe auch für die Venen (17). Mit Acetylcholininjektionen andererseits wird eine sehr regelmässige, wenn auch nur kurzdauernde Vasodilatation erreicht. Physikalische Reizung von Nerven, die zu Arterien hinziehen, zeitigt mit

wenigen Ausnahmen eine Konstriktion; nur durch die elektrische Erregung des N. pelvicus und der Chorda tympani, die beide dem Parasympathicus zuzurechnen sind, erhält man in den entsprechenden Gebieten Gefässerweiterung (23). Verallgemeinernd liesse sich also sagen, dass der Sympathicus das Gefässverhalten überragend beherrscht und peripher vorwiegend konstriktorische, der Parasympathicus dagegen hauptsächlich vasodilatierende Wirkung hat. Wie sehr diese Schematisierung, die anatomischen, bzw. experimentell-physiologischen Beobachtungen entstammt, nur mit Vorbehalt auf die wirklichen Verhältnisse übertragen werden darf, hat Hess nachdrücklich betont (24).

2. Vegetatives Nervensystem und Wärmehaushalt.

Als Hauptquellen der Körperwärme nennt Rein (46):

1. Wärme als ständiges Produkt des normalen intermediären Stoffwechsels;
2. Wärme, die direkt zum Zwecke des Wärmeausgleichs erzeugt wird, falls die erstere nicht genügt.

Die Regulationsmechanismen zur Erhaltung des Gleichgewichts Wärmeproduktion-Wärmeabgabe werden über das VNS gesteuert. Dabei stehen im Dienste der Wärmeerhaltung bei Unterkühlung der Umgebung:

- a) die Spannungszunahme der peripheren Gefässe;
- b) die Aktivierung der zum Wärmeausgleich in Reserve gehaltenen, oben unter 2. genannten Wärmequellen (Glykogenmobilisierung, «Schlottern» als Ausdruck vermehrter Muskelaktivität);
- c) die Tonisierung der Piloerektoren, beim Menschen nur mehr als sogenannte Gänsehaut bemerkbar, bei Tieren ein wichtiger Faktor.

Bei allen diesen Vorrichtungen ist der Sympathicus als Vermittler anzusprechen. — Im Gegensatz dazu wird der Schutz vor Ueberschreitung der Körpertemperschwelle durch folgende Vorgänge gewährleistet:

- a) Wärmestrahlung (ca. 70 % der Wärmeabgabe);
- b) Wärmekonvektion (ca. 5 % der Wärmeabgabe);
- c) Wasserverdunstung (ca. 25 % der Wärmeabgabe, davon $\frac{2}{3}$ über die Haut).

Dabei spielt nun die Vermehrung der PDB eine entscheidende Rolle, wobei den Extremitäten überragende Bedeutung zukommt (36). Herabsetzung des Vasokonstriktorentonus, eventuell Erregung parasympathischer Gefässnerven erhöht die Blut- und damit die Wärmezufuhr in die Peripherie und dadurch die Wärmeabgabe an die Umgebung. Die Erregung der Schweissdrüsen und bei gewissen Tieren das sogenannte Hacheln dienen dem gleichen Ziel. Der beim Hacheln verdunstete dünnflüssige Speichel wird durch die dem Parasympathicus zugehörige Chorda tympani zum Fliessen gebracht. In bezug auf die Innervation der Schweissdrüsen hat Hess dargetan, dass die sekretionserregenden Fasern solche parasympathisch-endophylaktischer Zugehörigkeit sind, wenngleich sie morphologisch Bahnen benützen, die in der Hauptsache von sympathischen Anteilen konstituiert werden (24).

Im Gegenspiel zwischen sympathischer und parasympathischer Innervationslage erfolgt also die Einstellung auf die konstante Körpertemperatur. Durch Erregung des Sympathicus wird dabei das Temperaturniveau hochgehalten, während der parasympathisch-endophylaktische Anteil des VNS eine Ueberhitzung des Organismus zu verhindern hat.

Ueber die Art der diese Mechanismen auslösenden Sensibilitäten und Afferenzen sowie über die höheren koordinierenden Zentren ist noch wenig Sicheres bekannt. Fest steht, dass die vegetativen Koordinationszentren im Gebiete des Hypothalamus auch die Thermoregulation entscheidend beeinflussen (8, 25, 61). Daneben müssen aber auch spinale und peripher-autonome Reflexe mit im Spiele sein (15, 44, 60, 64). Alle diesbezüglichen Befunde legen jedenfalls eine diffuse Verteilung jener Rezeptoren, die als Ursprung temperaturregulierender Afferenzen in Betracht kommen, und der koordinierenden Zentren nahe.

Schliesslich sei noch auf die sicheren, wenn auch noch keineswegs abgeklärten Beziehungen zwischen endokrinem System, VNS und PDB hingewiesen. Die Rolle des Adrenalins als Ueberträgersubstanz der Sympathicusimpulse wurde erwähnt. Es wirkt aber auch fördernd auf die chemische Wärmeregulation durch Steigerung des Stoffwechsels, vorwiegend über die Leber, was sich in einem raschen Blutzuckeranstieg bei plötzlichem Kältereiz äussert (51, 66). Im Gegensatz dazu dient die von der Thyreoidea ausgehende

Wärmeproduktionssteigerung infolge Erhöhung des Grundumsatzes mehr dem langfristigen, saisonbedingten Temperatursausgleich (13, 14, 51, 66). Dass aber auch die Sexualhormone tiefgreifenden Einfluss auf die PDB gewinnen, gilt auf Grund von Tierexperimenten (45, 66) sowie eingehenden Untersuchungen beim Menschen (11, 12, 13, 50, 63) als gesichert. Ob dabei so direkte Wechselbeziehungen zwischen Sexualhormonspiegel, vegetativer Tonuslage und PDB bestehen, wie sie gewisse deutsche Autoren annehmen (50, 55, 29), bedarf noch der Abklärung.

3. Die Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Pathogenese peripherer Durchblutungsstörungen.

Eine Störung der PDB äussert sich darin, dass Blutbedarf und Blutzufuhr im entsprechenden Versorgungsgebiet nicht mehr aufeinander abgestimmt sind. Meist handelt es sich darum, dass infolge Verengung der zuführenden Strombahn zu wenig Blut in die Peripherie gelangt, oder dass es daselbst infolge Atonie der Rückflussgefässe zu lange liegen bleibt. Pathogenetisch lassen sich primär funktionell und primär organisch bedingte DBS unterscheiden. Bei fast allen Krankheitsbildern superponieren sich diese beiden Faktoren im späteren Verlauf (2, 45).

Veränderungen des regulatorischen Gleichgewichtes der Vasomotoren müssen bei einem Teil der primär funktionellen DBS wohl als Krankheitsursache angesprochen werden. Die Innervationsenergien können dann den momentanen Ansprüchen nicht mehr genügen; sie sind nicht mehr synergistisch proportioniert. Es besteht eine Neigung zu abnorm raschen oder abnorm intensiven Ausschlägen nach einer bestimmten Seite auch auf adäquate äussere Reize. Die Ansprechbarkeit der um ihre Geltung rivalisierenden Innervationskomponenten des VNS ist nicht mehr einheitlich, sondern ungleich geworden (24).

In diesem Sinne wäre die abnorme peripher-sympathicotone Funktionseinstellung zu verstehen, die für einen Teil der DBS verantwortlich gemacht wird. Die bei der Raynaudschen Krankheit als Regelbefund festgestellten pathologisch-anatomischen Veränderungen der sympathischen Ganglien (59) werden von Ratschow (45) als übergeordnete Ursache des Leidens betrachtet. Aber auch für die Akrocyanosis wird

von gewissen Autoren (33, 67) ein hyperreaktives Sympathicussystem als Hauptursache genannt. Diese Annahme konnte mittelbar bestätigt werden durch die Feststellung, dass während des Schlafes — d. h. also in dem Zustand, in dem das parasympathische, endophylaktische System aktiv die Vorherrschaft gegenüber seinem Antagonisten übernimmt (24) — die Hände eines Akrocyanotikers warm und rot werden und normal auf Kälte und Wärme reagieren, im Gegensatz zum Wachzustand. *Schneider* und *Erasmý* (52) untersuchten bei Patienten mit Pernionen, Erythrocyanosis crurum und Akrocyanose die Elektrolytverhältnisse im Serum und fanden «gesetzmässige Abweichungen im Sinne einer sympathicotonen Funktionslage».

Diese Gleichgewichtsverschiebung innerhalb des VNS erscheint aber nicht immer als primäre Ursache, sondern noch häufiger ihrerseits als Ausdruck anderweitiger Fehlregulationen. So fallen eine absolute oder relative Hypofunktion der Thyreoidea (13, 14, 36) oder der Keimdrüsen (11, 12, 22, 41, 45, 50), eventuell auch der Nebenniere (51) als wichtigste endokrine Ursachen in Betracht. In engem Zusammenhang damit steht die Tatsache, dass bei darniederliegendem Basalstoffwechsel, sei es infolge ungenügender Ernährung (18), sei es auf konstitutioneller oder hormoneller Grundlage (13), die PDBS gehäuft auftreten. *Schneider* (51) hat ferner gezeigt, dass bei Perniotikern die normale chemische Wärmeregulierung schwer gestört ist; der bei Gesunden regelmässige sofortige Blutzuckeranstieg auf ein kaltes Teilbad bleibt bei ihnen aus. Es ist dies ein Beispiel dafür, wie zwei durch das VNS gesteuerte Teilfunktionen, die chemische und die physikalische Wärmeregulation, nicht mehr synergistisch aufeinander abgestimmt sind, und wie andererseits unter pathologischen Verhältnissen nicht für alle dem VS unterstellten Bereiche einheitliche Tonusverschiebungen bestehen (20).

In der Pathogenese der primär organischen DBS tritt die Rolle des VNS gegenüber der eigentlichen Krankheitsursache noch mehr zurück. Trotzdem ist sie nicht ausser acht zu lassen, gesellt sich doch regelmässig zur Obliteration der Gefässe eine sekundäre Erhöhung der Bereitschaft zu Spasmen, insbesondere im Kollateralegebiet (2). Als Beispiel dafür sei nur das Auftreten des Raynaudschen Phänomens innerhalb der Buergerschen Krankheit genannt. Der Anteil dieser funktio-

nell-spastischen Komponente kann durch den kombinierten Wärme-Kälte-Test (49, 45) oder auch durch Sympathicus-ausschaltung genau erfasst werden. Je grösser sie ist, desto aussichtsreicher gestalten sich therapeutische Versuche durch Beeinflussung des VNS.

II. Bisherige Erfahrungen mit auf das vegetative Nervensystem wirkenden Mitteln

1. Frühere Präparate.

Die Beeinflussung des VNS zur Therapie von PDBS kann auf chirurgischem oder auf intern-medikamentösem Wege erfolgen. Die Erfolge der verschiedenen operativen Sympathicus-ausschaltungen sind bekannt und können hier nicht eingehend besprochen werden. Aber die Operation wird einerseits bei leichteren Fällen oder im Anfangsstadium kaum in Frage kommen, andererseits wird das Operationsresultat oft dadurch in Frage gestellt, dass sich nach einigen Wochen wieder ein mittlerer Gefästonus einstellen kann. Offenbar senden die peripheren Sympathicusanteile nach ihrer Unterbrechung mit den höheren Zentren autonom regulierte vasokonstriktorische Reize aus. Ferner reagieren die Gefässe nach Entfernung ihrer sympathischen Innervation empfindlicher auf Adrenalin, weshalb sich besonders an den oberen Extremitäten später erneut eine Neigung zu Vasospasmen bemerkbar macht (30).

Zahlreiche vasodilatatorische Medikamente sind in ihrer pharmakodynamischen Wirkungsweise noch wenig abgeklärt. Von den erwiesenermassen auf das VNS wirkenden Pharmaka, die bisher gebraucht wurden, nennen wir nur die wichtigsten, unter Hinweis auf einige wenige der sehr zahlreichen Publikationen:

a) *Sympathicolytica*: Priscol wird von den meisten Untersuchern zu dieser Gruppe gezählt (9, 37, 38) und gehört wohl zu den verbreitetsten gefässerweiternden Mitteln. Es hat bei allen Formen von PDBS Anwendung gefunden und soll in Kombination mit Sexualhormonen besonders gute Wirkung haben (9, 29, 32, 51, 53, 54). Dihydroergotamin ist ein Vorläufer des Hydergins und wurde seit Erscheinen der ersten Publikationen (27, 48) als sehr wirksames Mittel zur Beeinflussung sympathicotoner Zustände beschrieben (7, 35). Naef kontrollierte seine Wirkung an Hand von WEV (41, s. später), und Miescher berichtet über einen sehr erfolgreich behandelten Fall von Erythrocyanosis mit schweren tro-

phischen Oedemen (39). Das besonders in Amerika verwendete Etamon (= Tetraäthylammonium) blockiert die Ueberleitung neuraler Impulse in den Ganglien sowohl des sympathischen als auch des parasympathischen Anteils des VNS. Wenn man auch damit bei schweren Fällen von PDBS eindeutige klinische Erfolge erreicht hat, die hautthermometrisch und plethysmographisch genau objektiviert werden konnten, so eignet sich das Mittel wegen seiner vielseitigen und ausgeprägten Nebenwirkungen wenig zur Behandlung ambulanter Patienten (57, 65). Das gleiche gilt vom Dibenamin (Dibenzyl-Chloräthylamin), einem hochwirksamen sympathicusblockierenden Pharmakon, das neuerdings auch in der Schweiz klinisch untersucht wird (57, 58).

b) *Parasympathicomimetica*: Prostigmin wirkt hemmend auf die Cholinesterase und fördert damit die Acetylcholinwirkung. Es wird auf Grund von plethysmographischen Studien (1) und klinischen, mit HT-Messungen kombinierten Untersuchungen (43) als ausgezeichneter Vasodilatator beschrieben. Die Prüfungen von Schwamberger konnten dies aber nicht durchwegs bestätigen. Das an sich sehr wirksame Acetylcholin wird im Organismus zu rasch abgebaut und eignet sich nicht für eine Dauertherapie (29, 32, 40, 53 u. a.). Anhaltender wirken die Acetylcholinabkömmlinge Mecholyl und Doryl, welche denn auch in der Behandlung von PDBS mit wechselndem Erfolg Verwendung finden (29, 32, 40).

2. *Hydergin* (früher = CCK 179; Fa. Sandoz, Basel; s. Anmerkung S. 14).

a) *Chemie*. Die Mutterkornalkaloide lassen sich in drei Gruppen einteilen (40):

Ergotamingruppe (Ergotamin, Ergosin);

Ergotoxingruppe (Ergocristin, Ergocornin, Ergokryptin);

Ergobasingruppe (Ergobasin = Ergometrin).

Sie zeigen alle eine sehr komplexe Zusammensetzung. Allen ist als Teilsubstanz die Lysergsäure gemeinsam. Das niedrigmolekulare Ergobasin weist dabei einen säureamidartigen Bautypus auf, während die höhermolekularen Ergotamin- und Ergotoxingruppen Polypeptidstruktur haben. Letztere zwei unterscheiden sich ihrerseits dadurch, dass Alkaloide der Ergotamingruppe beim Abbau Brenztraubensäure, diejenigen der Ergotoxingruppe Dimethylbrenztraubensäure liefern.

Sättigt man eine Doppelbindung der Lysergsäure durch ein Mol Wasserstoff ab, so erhält man die Dihydroderivate der verschiedenen Alkaloide. Die DH-Formen der Ergotoxingruppe, welche von Stoll und Hofmann 1943 erstmals dargestellt worden sind, ergeben zusammen das Hydergin. Es enthält somit zu gleichen Teilen Dihydroergocristin, Dihydroergocornin und Dihydroergokryptin, alle in der Form ihrer Methansulfonate.

b) *Pharmakologie*. Gegenüber den natürlichen Alkaloiden zeigen die DH-Derivate pharmakologisch unterschiedliche Wirkungen. Die Toxizität wird beträchtlich herabgesetzt, die kontrahierende Wirkung auf den Uterus verschwindet völlig, die gefäßskon-

trahierende Wirkung zum grössten Teil. Im Gegensatz dazu tritt die sympathicoadrenolytische Wirkung ausgeprägter hervor (7, 48). Diese Wirkungsunterschiede sind beim Hydergin noch deutlicher als beim Dihydroergotamin (DHE). An Hand zahlreicher experimenteller Untersuchungen lassen sich die pharmakologischen Eigenschaften der das Hydergin konstituierenden drei DH-Alkaloide wie folgt zusammenfassen (6, 7, 30):

- 1 Senkung des Gefässtonus auf zentral-nervösem Wege.
2. Sympathico-adrenolytischer Effekt in der Peripherie, mit Angriffspunkt direkt am Erfolgsorgan, latent, d. h. sichtbar erst bei Belastung mit Adrenalin oder Sympathicusreizung.
3. Blutdrucksenkende Wirkung infolge Hemmung barorezeptiver Kreislaufreflexe bei Erweiterung der peripheren Strombahn.
4. Keine Hemmung der adrenergisch-dilatierenden Gefässmechanismen und der leistungsfördernden adrenergischen Funktionen am Herzen.

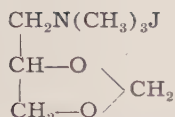
c) Bisherige klinische Erfahrungen. *Kappert* und Mitarb. (30, 31) veröffentlichten 1949 erstmals die Ergebnisse klinischer Untersuchungen mit Hydergin resp. mit seinen Einzelbestandteilen an Patienten mit PDBS und Hypertonie. Methodisch bedienten sie sich dabei u. a. auch der Hautthermometrie und der WEV, wie sie hauptsächlich an der Städtischen Poliklinik Zürich ausgearbeitet wurden. Dabei konnten sie bei 67 Patienten mit funktionell bedingten PDBS in 63 % eine gute, in 28 % ein mässige und nur in 9 % keine therapeutische Wirkung beobachten, während sich bei organisch bedingten DBS die entsprechenden Zahlen von 49 %, 31 % und 20 %, bezogen auf 51 Patienten, ergaben. Auch bei der Behandlung von Hypertonien verschiedenster Genese finden wir im selben Werk die erstaunlichen Ergebnisse von 79 % günstig beeinflussten Fällen. Der Autor kommt zum Schluss, dass Hydergin bei beiden Krankheitsgruppen ebensoviel leiste wie die Sympathektomie, um so mehr als durch das Medikament nicht nur neurogen-sympathische Impulse aus höheren Zentren ausgeschaltet werden, wie bei der Operation, sondern auch humoral-adrenogene, periphere Reize.

Nach diesen ersten Angaben erschien es uns berechtigt, die Bewährung dieser «medikamentösen Sympathektomie» in der Praxis bei einigen ambulant behandelten Patienten nachzuprüfen.

3. *Dilvasène* (= 2249 F, Fa. *Specia*, Paris)*.

a) Chemie. Dieses Pharmakon wurde 1944 zusammen mit verwandten Stoffen von *Fourneau* und Mitarbeitern (19) synthetisiert und auf seine pharmakologischen Eigenschaften geprüft. Es zeigt die Formel:

* Den beiden Firmen *Sandoz AG*, Basel, und *Specia*, Paris, sei an dieser Stelle für die Ueberlassung der Medikamente der beste Dank ausgesprochen.



Jodmethylat des 4-Dimethylamino-1-Methylen-
oxy-2,3-propans.

Es leitet sich nicht direkt vom Cholin ab, mit dem es nur die quaternäre Ammoniumverbindung gemein hat, sondern steht strukturelmässig eher dem stark cholinergisch wirkenden Gift Muscarin nahe.

b) Pharmakologie. Das Dilvasène erwies sich in eingehenden Tierexperimenten als starkes Parasympathicomimeticum. Die Wirkungen sind qualitativ denen des Acetylcholins analog: Erweiterung der peripheren Arterien, Senkung des Blutdrucks, Bradykardie, Erregung der glatten Muskulatur innerer Organe (Darm, Uterus), Anregung der Schweiß- und Speichelsekretion sowie der Drüsen des Magen-Darm-Traktes. Infolge der viel grösseren Stabilität im Organismus erwies sich D. aber fünf- bis zehnmal wirksamer als Acetylcholin, besonders hinsichtlich der Dauer der Wirkung. Es kann, ohne an Effekt einzubüssen, per os verabreicht werden (5, 19).

c) Bisherige klinische Erfahrungen. Während D. in der Ophthalmologie bei Verschluss der Retinagefässe sehr gut wirken soll (42), werden seine vagomimetischen Eigenschaften von den Cardiologyen zur Coupierung verschiedenartiger paroxysmaler Tachykardien angewandt (21). Erfahrungen bei PDBS wurden erstmals 1946 von Sigwald (56) mitgeteilt. An Hand zweijähriger klinischer Untersuchungen beobachtete er erstaunlich prompte und weitgehende Beeinflussung sämtlicher funktioneller DBS. Arteriitiden konnten nur im Frühstadium und bei wesentlicher Beteiligung funktioneller Komponenten gebessert werden. Ein Fall von schwerer Sklerodaktylie wurde durch einjährige, ununterbrochene Behandlung subjektiv und objektiv gebessert hinsichtlich der PDB. Unbeeinflusst blieben Hypertonien, Apoplexien, cerebrale DBS und Myasthenie. Es wird auf die Schwierigkeiten individueller Dosierung hingewiesen und erwähnt, dass der Erfolg auf die Dauer der Medikation beschränkt bleibe und nur selten länger anhalte. Alle diese Angaben beruhen auf rein klinischen Beobachtungen; gelegentlich wurden Oszillogramme gemacht. HT-Messungen zur Objektivierung der klinischen Resultate wurden unseres Wissens bisher nicht ausgeführt.

III. Eigene Untersuchungen

1. Untersuchungsmethoden.

Bei der Beurteilung des Zustandes der Patienten wurden hauptsächlich folgende Faktoren berücksichtigt:

- a) Subjektive Angaben (Anamnese, Häufigkeit und Dauer abnormen Kältegefühls; WE-Gefühl im warmen Raum oder im Bett; «Absterben» und «Einschlafen» der Akren; Funktionseinschränkungen).

- b) Klinischer Aspekt (Hautfarbe, Irisblendenphänomen, Ausdehnung und Zahl pathologischer Veränderungen, Oedeme, Ulzerationen).
- c) Spezielle Hilfsmethoden (Oszillometrie, kombinierter Wärme-Kälte-Test nach *Schindler* (49), Umfangsmessungen bei Oedemen, Niveautemperaturmessungen ohne Abkühlung unter gegebenen Bedingungen, Blutdruckbestimmungen).
- d) Hauttemperaturmessungen, insbesondere WEV.

Die Methode der WEV geht auf den von *Ipsen* beschriebenen grossen Abkühlungsversuch zurück und geht aus von der Tatsache, dass die HT bei konstanten äusseren Bedingungen in der Hauptsache durch die Blutzufuhr bestimmt wird. Demgegenüber können die beiden anderen Faktoren, die Wärme-zuleitung aus tieferen Schichten und die Wärmeproduktion aus dem Eigenstoffwechsel der Haut (28) praktisch vernachlässigt werden. Die HT steht somit in direkter Abhängigkeit der Weite der kleinen Arterien und Arteriolen. HT-Schwankungen vermitteln einen guten Einblick in die funktionellen Vorgänge an diesen Gefässen. Das Ansteigen der HT nach einem intensiven Kältereiz entspricht der Lösung der dadurch gesetzten Spasmen.

Solche HT-Messungen haben sich schon in zahlreichen Untersuchungen, besonders seitens meiner Vorgänger an der Städt. Poliklinik Zürich, zur Aufklärung der Pathogenese und therapeutischen Beeinflussbarkeit von PDBS bewährt (11, 12, 13, 28, 41, 47, 53, 54, 60, 63). Es lag auch uns daran, vermittels dieses Vorgehens einerseits weitere diagnostische und pathogenetische Anhaltspunkte zu gewinnen, insbesondere erstmals durch systematische Ausführung auch an den untern Extremitäten, und andererseits die Therapieergebnisse zu objektivieren.

An Stelle des bisher gebräuchlichen Thermoelementes benutzen wir ein neues, auf thermomagnetischem Prinzip beruhendes Hautthermometer, das von *Heidenwolf* in Wien konstruiert wurde.

Es steht dem Thermoelement an Genauigkeit nicht nach (3), ist aber wesentlich einfacher zu handhaben. Auf der Unterseite einer 2,5 cm hohen und 6,5 cm Durchmesser aufweisenden Bakelitdose befindet sich ein knopfförmig vorragender Messkörper aus gut wärmeleitendem Metall. Dieser wird sachte auf die Haut aufgesetzt und ohne Druck mehrmals kreisend über das zu messende Gebiet bewegt. Die Temperaturveränderungen des Messkörpers

werden an einen temperaturabhängigen Magneten weitergeleitet. Zwischen diesem und einem temperaturkonstanten Permanentmagneten ist eine Magnetnadel eingeschaltet, über die die Temperaturveränderungen des Messkörpers direkt auf den Skalenzeiger übertragen werden. Nach 10—15 Sekunden Einstellzeit kann somit die HT direkt auf der Skala abgelesen werden, mit einer Fehlergrösse von ca. $\pm 0,5^{\circ}$ C.

Vorgehen und Fehlerquellen beim WEV sind in den oben genannten Arbeiten bereits geschildert worden, besonders bei Naef (41), so dass wir uns zusammenfassend und ergänzend auf einige Punkte beschränken können:

Wiederholte WEV beim gleichen Patienten wurden möglichst unter gleichen Raum- und Bekleidungsverhältnissen und zur gleichen Tageszeit ausgeführt. Raumtemperatur $18-20^{\circ}$ C. Die letzte Mahlzeit musste mindestens zwei, besser 4—6 Stunden zurückliegen, ebenso die letzte Medikamenteneinnahme. Zur Schaffung einheitlicher Ausgangssituationen diente ein 10minütiges Teilbad von 45° C, was immer eine Anfangs-HT von $30-32^{\circ}$ C bewirkte. Dann folgte ein ebensolanges Teilbad von 15° C. Nach Trockentupfen der Extremitäten wurden diese auf einen mit Tüchern bedeckten hölzernen Tisch, bzw. Stuhl gelagert; HT-Kontrollen: an Kuppen der Mittelfinger alle 3 Minuten während 21 Minuten; an Grosszehenspitze, Fussrücken, eventuell supramalleolär, alle 6 Minuten während 45 Minuten.

Die so registrierten Werte zeichnen wir als Kurven auf und errechneten daraus nach der von Naef begründeten Methode die Planimeterwerte (PW; s. Abb. 1, S. 20). Die so erhaltene Zahl entspricht cm^2 , falls 1 cm im Koordinatensystem 1° resp. 3 Minuten beträgt. Dies erlaubt, den Grad der WE in einer Ziffer festzuhalten und die einzelnen Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

Als Grundlage für die Beurteilung der WEV betrachteten wir das Mittel jener PW, die Szadurski und Riedweg mit der gleichen Methode an gesunden Personen feststellten. Diese Normalwerte finden sich in Tab. 1 zusammengestellt.

Gruppe	PW Fingerkuppe III, 21. Min.	PW	Grosszehe 21. Min. 45. Min.
♀ 14—20 J.	42,5 (31 P.)	35	83 (6 P.)
♀ 20 J. bis Menopause	55,0 (45 P.)	36	86 (20 P.)
♂ 18—55 J.	69,0 (72 P.)	30	76 (22 P.)
♀ und ♂ im Alter	51,0 (61 P.)	39	95 (11 P.)

Tab. 1: Normal-Planimeterwerte der Wiedererwärmungskurven bei Gefässgesunden, errechnet nach den Resultaten von Szadurski und Riedweg. In Klammern die Anzahl der geprüften Personen.

Bei Patienten mit normaler WE wurde der Verlauf nach den unter a) bis c) angeführten Gesichtspunkten betrachtet, ebenso dann, wenn der WEV aus irgendeinem Grunde unterbleiben musste.

2. Diagnostische Befunde.

Im folgenden geben wir eine Uebersicht über die Beobachtungen, die wir anlässlich der erstmaligen Untersuchungen unserer Probanden machen konnten.

Tab. 2 orientiert über Zahl, Geschlecht und Alter der wegen PDBS Untersuchten, wobei wir bewusst die schon in Tab. 1 übernommene Alterseinteilung beibehalten.

Die folgende Zusammenstellung (Tab. 3) zeigt, wie häufig sich die einzelnen Befunde feststellen liessen.

Häufig fanden wir mehrere Symptombilder beim gleichen Patienten, führten diese in der Tabelle aber nur dann einzeln auf, wenn jedes sehr ausgeprägt zutage trat. Deshalb liegt die Gesamtzahl der Befunde etwas höher als die der untersuchten Patienten. Die WE wurde je nach Lokalisation der pathologischen Erscheinungen an den Händen, an den Füßen oder, in vereinzelt Fällen, an Händen und Füßen geprüft. Gelegentlich konnte sie aus äusseren Gründen nicht gemessen werden. Für jede Krankheitsgruppe ermittelten wir das durchschnittliche PW-Defizit im Vergleich zu den Werten Gesunder gleichen Alters, wobei nur die unter der Norm liegenden Fälle berücksichtigt wurden.

Absichtlich prüften wir relativ viele Probanden, die über lästige kalte Hände oder Füsse klagten, ohne dass sich eines der übrigen Symptome vorfand. Die vielen normalen WEK in dieser Kategorie sind eine Folge der sehr verschiedenen Wertigkeit subjektiver Angaben. Andererseits finden sich gerade in dieser Gruppe jene Stadien, wo physiologische und pathologische Vorgänge ineinander übergehen und wo vielleicht die Therapie frühzeitig eingreifen kann.

Bei den organisch bedingten DBS konnte jeweils die Diagnose mit Hilfe des *Schindlerschen* Versuches, bei dem die WE der abgekühlten Extremitäten unter Erhitzung des ganzen übrigen Körpers geprüft wird, erhärtet werden. Auch das Oszillogramm ergab mehrfach Aufschluss über die Durchgängigkeit der grossen Extremitätenarterien; es zeigte auch bei den schwersten primär funktionellen DBS normale Kurven und nur bei Morbus Buerger immer und bei obliterierenden Arteriosklerose einmal sehr stark abgeflachte Bilder.

bis 20 J.	F R A U E N		M Ä N N E R		Gesamt- zahl
	20 — Menopause	Klimax	Total	14—55 J. über 55 J.	Total
15	53	11	79	6	10
					16
					95

Tab. 2: Anzahl, Alter und Geschlecht der wegen peripherer Durchblutungsstörungen Untersuchten.

Befunde	Anzahl	WE der Hände normal	WE der Hände verzögert	WE der Füße norm.	WE der Füße verzög.	PW-Verminderung geg. Gesunden Hä (21') Fü (45')
Kalte Hände und Füße	24	8	14	1	5	—23,5
Digitii mortui	8	0	8	—	—	—26,1
Akrocyanosis der Hände	20	2	18	—	—	—32,9
Perniosis	15	1	6	5	3	—23,3
Akroparästhesien	5	1	2	2	0	—25,5
Erythrocyanosis crur. p.	13	—	—	4	9	—23,2
Morbus Raynaud	1	0	1	—	—	—23
Sklerodermie	3	0	3	—	—	—24
Endangitis obliterans	5	—	—	0	5	—27
Arteriosklerot. DBS	2	—	—	2	0	—
Status n. ven. Thrombose	3	—	—	3	0	—
DBS bei oder nach neurolog. Krankheiten	7	1	1	1	4	—17
	106	13	53	18	26	—23,5

Tab. 3: Anzahl der Befunde und Verhalten der Wiedererwärmung (WE) in den einzelnen Gruppen. Rechts das durchschnittliche Planimeterwert-Defizit (PW) gegenüber Gesunden.

Als besonders aufschlussreich geben wir in Abb.1 die WEK eines 43jährigen Taxichauffeurs wieder, bei dem vor 4 Jahren die lumbale Sympathektomie rechts wegen Endangiitis obliterans vorgenommen worden war, und der uns im Februar 1950 aufsuchte wegen Kältegefühl im linken Bein und Claudicatio intermittens. Oszillometr. Maximalausschlag rechts = 2, links = 3 cm H₂O.

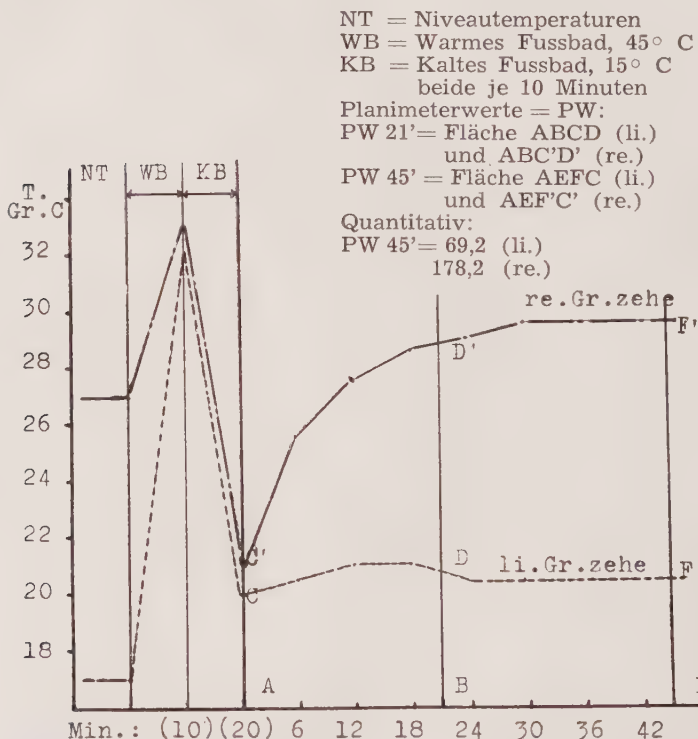


Abb.1. Beispiel der Temperaturkurven während eines Wiedererwärmungsversuches der Füße. 43j. Mann. Morbus Buerger bds., vor 4 Jahren Sympathektomie rechts.

Auf eine hormonale Entstehungskomponente weist die Tatsache hin, dass in vier Fällen die DBS mit Hypofunktion der Keimdrüsen (Oligo-, Hypo-, Amenorrhoe; Hypogenitalismus) vergesellschaftet war. In drei weiteren Fällen fanden wir schwere Akne vulgaris.

Als deutlichste Zeichen eines gesteigerten Sympathiconus deuteten wir die bei 15 Patienten gefundenen hypertensiven BD-Werte, die in keinem Falle auf organische Ursachen zurückgeführt werden konnten. Ebenfalls in diesem Sinne sprachen die hartnäckigen Migräneanfälle einer jungen Frau.

Familiäre Häufung der PDBS konnten wir in 21 Fällen sicherstellen. Auch Naef erwähnt diese Erfahrung, und *Ratschow* spricht von einer «angeborenen angiopathischen Reaktionslage», die beim Zustandekommen der Krankheiten ausschlaggebender sei als alle anderen, später dazutretenden Einflüsse. Tatsächlich konnten wir nur bei einer einzigen Patientin jahrelange chronische Einwirkung von Kälte und Nässe als für den Zustand mitverantwortlich erachten, während sehr häufig das Leiden schon seit früher Kindheit bestand und auch bei geringer Kälteexposition immer wieder auftrat. Durchwegs wurde Verschlimmerung während der Kriegsjahre betont (vgl. 18, 54); etwa die Hälfte aller Mütter entsann sich einer deutlichen Besserung während der Gravidität, was die Feststellungen von *Burckhardt* und Mitarbeitern (11, 12, 63) bestätigt.

3. Ergebnisse mit Hydergin.

Zur Behandlung entschlossen wir uns nur dann, wenn entweder deutliche klinische Veränderungen oder wenigstens eine unter der Norm liegende WE vorlagen. Die Untersuchungen mit Hydergin wurden grösstenteils im Nachwinter und im nasskalten Frühjahr 1949 ausgeführt. Die Behandlung der 49 Patienten war, mit einer Ausnahme, ambulant. Der Zustand wurde wöchentlich mindestens ein- bis zweimal kontrolliert, die WE durchschnittlich alle drei Wochen geprüft.

Applikationsart und Dosierung:

20 Tropfen = 1 cm³ H. enthalten total 1 mg Dihydroalkaloide; 1 cm³ der Injektionslösung enthält 0,3 mg Dihydroalkaloide.

Anfänglich immer nur perorale Applikation: Wir begannen mit 3mal 5 Tropfen pro die, steigerten um täglich 3mal 1 oder 3mal 2 Tropfen bis zu einer Dauerdosis von 60, maximal 90 Tropfen täglich. In $\frac{2}{3}$ der Fälle, nach zwei bis drei Wochen, da keine genügende Wirkung eingetreten war, Kombination der peroralen mit der parenteralen Applikation: Beginn mit 1 cm³, von der 3. Injektion an 2 cm³ i. m. oder s. c., dies alle zwei oder drei Tage, in einzelnen Fällen täglich. Nur selten injizierten wir H. intraarteriell, dann meist 2 cm³ pro dosi.

Behandlungsdauer: Sie war von Fall zu Fall verschieden. Wir setzten die Medikation ab, wenn entweder eine entscheidende Besserung eingetreten war oder aber wenn nach längerer Zeit trotz Intensivierung der Therapie der Zustand stationär geblieben war. So trat die optimale Wirkung in einem Falle schon nach einer Woche ein, bei einem Kranken mit M. Buerger erst innert drei Monaten. Durchschnittliche Behandlungsdauer: 38 Tage.

Ueber die Ergebnisse der Hydergin-Behandlung geben wir in Tab. 4 zuerst eine Gesamtübersicht, um anschliessend einige Einzelheiten besonders zu besprechen und endlich kurz auf die Nebenwirkungen einzugehen.

Von 49 behandelten Patienten konnten 17 (34,7 %) klinisch und subjektiv symptomfrei (= «geheilt») und 21 (42,9 %) deutlich gebessert entlassen werden, während sich 11 (22,4 %) als therapieresistent erwiesen. Gut $\frac{3}{4}$ aller Fälle sprachen also in positivem Sinne auf das Medikament an, was auch aus den WEV-Resultaten hervorgeht.

Am eindeutigsten wirkte H. bei leichteren funktionellen, noch wenig organisch fixierten DBS, wie abnorm kälteempfindlichen Händen oder Füßen, beim oft damit verbundenen Bild der *Digitus mortui* und bei *Erythrocyanosis crurum*. Schmerzhaftes Akroparästhesien, die einmal Folge röntgenologisch nachgewiesener Halsrippen, zweimal durch beginnende Arteriosklerosis bedingt waren, wurden sehr günstig beeinflusst. Drei Patienten mit *Claudicatio intermittens*, je einmal infolge *Endangiitis obliterans*, *Arteriosclerosis obliterans* und Status nach Thrombose, konnten nach H.-Behandlung wieder beliebig lange gehen; im letzten der drei genannten Fälle war der Erfolg überaus frappant, indem die Schmerzen schon nach einer Woche sehr gemindert, nach den ersten drei Injektionen überhaupt nicht mehr auftraten.

Wenig ermutigend zeigte sich, wie zu erwarten, das Resultat bei den Sklerodaktyliepatienten, die sich alle schon in einem weit vorgerückten Krankheitsstadium befanden. Auch die anfängliche leichte Besserung bei zwei Fällen vermochte den progressiven Verlauf der Krankheit auf die Länge nicht zu beeinflussen. — Die DBS bei neurologischen Erkrankungen betrafen: einen Mann mit progressiver Muskeldystrophie der oberen Extremitäten; zwei junge Frauen mit schweren trophischen Oedemen und *Erythrocyanosis crurum* nach *Poliomyelitis* und eine Patientin mit fortgeschrittener multipler Sklerose (M. S.). Während im ersten Falle die Therapie ohne Einfluss auf die DBS der Hände blieb, bestand die Besserung bei den *Poliomyelitis*-fällen in einer Zunahme der Niveautemperaturen und Abnahme der Schwellungen, ohne dass aber die WE verbessert worden wäre, nicht einmal nach intraarteriellen Injek-

Diagnose	Behan- delte Fälle	KLINISCH « ge- heilt » ser	unbeein- flusst	WIEDERERWÄRMUNG (Hä. oder Fü.)		
				vor Beh. verzögert	nach Behandlung normal gebessert	unbeeinfl.
Kalte Hände und Füße	12	4	2	11	6	4
Digit. mortui	5	4	0	5	2	2
Akrozyanosis der Hände	4	0	1	4	1	1
Akroparästhesien	3	2	0	2	2	0
Raynaud, Sklerodermie	4	0	3	4	0	2
Perimion	4	2	1	3	2	1
Erythrozyanosis crur. p.	7	1	1	6	1	4
Primär organisch bedingte DBS	6	3	2	4	3	1
DBS infolge neurolog. Krankheiten	4	1	1	2	0	2
	49	17	11	41	17	14
						10

Tab. 4: Uebersicht über die Ergebnisse der Hydergin-Behandlung.

tionen. Die seit Monaten bettlägerige Kranke mit M.S. litt trotz Heizkissen und Wärmeflaschen ständig unter sehr lästigem Kältegefühl der Beine, selbst morgens beim Erwachen. Schon nach zwei Wochen peroraler H.-Applikation besserte sich die DB; nach weiteren zwei Wochen rühmte die Patientin, wie wohligh warm ihre Füsse auch ohne jegliche äussere Wärmezufuhr blieben. Auch hier konnte aber der zusätzliche Kältereiz beim WEV nicht überwunden werden.

Die Abbildungen 2 und 3 veranschaulichen einige besonders eindruckliche Verbesserungen der PDB durch Hydergin.

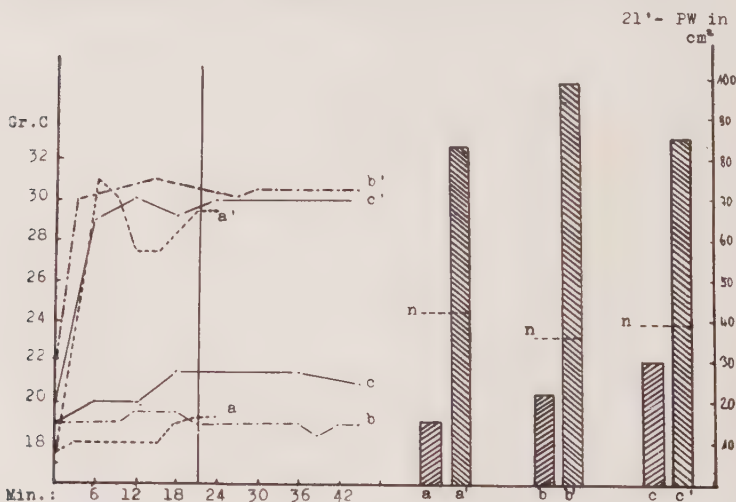


Abb. 2. Wiedererwärmungskurven vor und nach Hydergintherapie. Rechts die entsprechenden Planimeterwerte; bei « n » befindet sich das Niveau des Normal-PW nach Tab. 1.

a—a': A. St., ♀, 16j.: kalte Hände; li. Mittelfinger.

b—b': J. K., ♀, 46j.: Erythrocyanosis crurum; li. Grosszehe.

c—c': A. P., ♂, 63j.: Morbus Buerger; re. Grosszehe.

Bei den Patienten F.K. und Ch.F. in Abb.3 ersieht man das stetige, langsame Ansteigen der PW unter Hydergin. Oft besserte sich die WE in regelmässigen Abständen, um schliesslich erst nach Wochen völlig normalisiert zu werden. Zehnmals registrierten wir sogar, wie im Fall S.S. (Abb. 3), eine Verschlechterung kurz nach Therapiebeginn, was als anfängliche Gegenregulation, wie sie Frowein (20) erwähnt, gedeutet werden kann. Zumeist verwandelte sich dann diese initiale negative in eine ausgesprochen positive Reaktionsänderung.

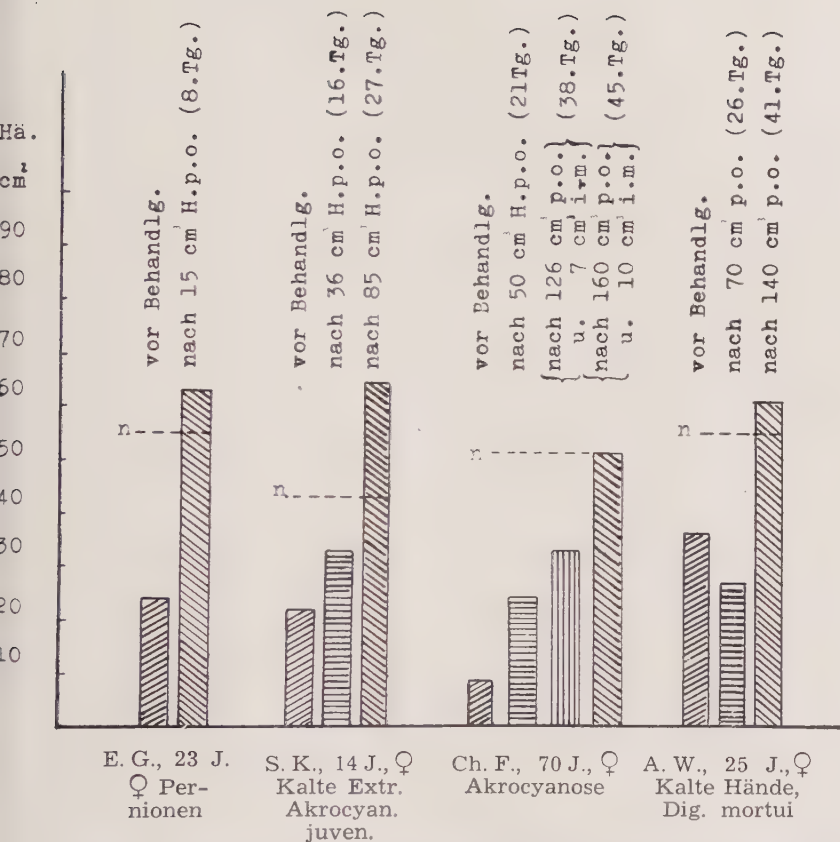


Abb. 3. Graphische Darstellung von PW der Wiedererwärmungskurven bei mit Hydergin behandelten Patienten; n — Planimeterwert bei Normalen (entspr. Tab. 1).

Die mittlere quantitative WE-Verbesserung, errechnet aus den PW-Zunahmen sämtlicher gebesserter Fälle, beträgt 30,7. Bei der Ermittlung dieser Zahl berücksichtigten wir auch von den Fussmessungen nur die PW nach 21 Minuten, um sie zusammen mit den Handwerten einbeziehen zu können. Ein Vergleich mit durch andere Pharmaka früher erzielten analogen Zahlen findet sich in Tab. 7, S. 37.

Die Nebenwirkungen bei der Hyderginmedikation, die als Zeichen der Umstimmung der vegetativen Tonuslage gewertet werden müssen, waren sehr gering, wenn im Beginn vorsichtig dosiert wurde. Als negative Erscheinung am Anfang der Behandlung wurden genannt: allgemeine Uebelkeit und Schwindel bei fünf, Magendruck und Brechreiz bei drei Patienten. Nach ca. zehn Tagen waren jeweils diese Beschwerden verschwunden. Zwei Patientinnen, bei denen wir die parenterale zugleich mit der peroralen Applikation beginnen wollten, reagierten mit typischen, wenn auch nicht bedrohlichen Kollapserscheinungen. Wir haben es uns deshalb zur Regel werden lassen, die Injektionen erst dann vorzunehmen, wenn mindestens 60 Tropfen täglich per os anstandslos ertragen wurden, ein Vorgehen, das sich durchwegs bewährt hat. Auch dann noch konnte die erste Spritze Nausea und Brechreiz hervorrufen, wie wir das zweimal beobachteten. Die pharmakodynamische Wirkungsweise des H. liess übrigens eine individuell verschiedenartige Reaktion erwarten. So äusserten die einen Patienten schon nach 3mal 5 Tropfen täglich oben erwähnte Nebenwirkungen, während eine andere Patientin täglich i. m. Injektionen von je 2 cm³ nebst 90 Tropfen per os ohne weiteres ertrug.

Daneben erlebten wir auch positiv zu wertende Nebenerscheinungen, so vor allem das völlige Verschwinden migräneartiger Kopfschmerzen bei einer jungen Frau. Ein anderer Patient fühlte sich allgemein viel wohler und berichtete über starke Appetitzunahme.

Bei der Mehrzahl der Patienten kontrollierten wir den Blutdruck vor und nach der Behandlung, und zwar, um Fehler zu vermeiden, immer erst nach einer Stunde ruhigen Sitzens bei aufrechtem Oberkörper. Bei etwas mehr als zwei Dritteln war eine deutliche Senkung zu verzeichnen, ausgeprägter dort, wo zuvor leicht hypertonische Werte notiert werden konnten. Der systolische Druck ging im Mittel um 22 mm/Hg, der diastolische um 15 mm/Hg zurück. Tabelle 5 zeigt einige genauere Daten. Diese Tatsache steht wohl in direktem Zusammenhang mit der Lösung eines sympathicotonen Zustandes und mit der damit verbundenen Erweiterung der peripheren Strombahn.

Pat.	Alter	Diagnose	Per. Durchblutung	BD (mm Hg) vor H. nach H.
A. P.	♂ 63	Buerger	stark gebessert	190/105 140/100
J. R.	♂ 57	Buerger	gebessert	200/105 160/ 95
A. F.	♀ 45	Akrocyanose	gebessert	200/120 160/ 90
A. S.	♀ 80	Akrocyanose	unverändert	210/120 185/105
M. V.	♀ 47	Akroparästh.	stark gebessert	160/110 130/ 80
P. G.	♂ 61	Dig. mortui	gebessert	170/120 130/ 80
Y. F.	♀ 23	Ka. Hände	gebessert	145/100 125/ 80
M. H.	♀ 48	Ka. Hände	gebessert	160/100 130/ 85

Tab. 5: Beispiele der Blutdrucksenkung unter Hyderginbehandlung.

4. Ergebnisse mit Dilvasène.

Hinsichtlich Indikation, Kontrollen und Dauer der Behandlung gelten auch hier die oben dargelegten Gesichtspunkte. Dilvasène wurde vom Oktober 1949 bis Februar 1950 insgesamt 33 Patienten mit PDBS verabreicht. Mit zwei Ausnahmen, die einige Monate vorher ohne Erfolg Hydergin erhalten hatten, handelte es sich um noch nicht vorbehandelte Kranke.

Die Dosierung muss beim D. sehr sorgfältig erprobt und der Patient besonders anfangs genau überwacht werden. Die individuelle Ansprechbarkeit auf das Medikament erscheint noch verschiedenartiger als beim Hydergin. Die Tabletten, die sich leicht in zwei und vier Teile zerlegen lassen, enthalten 0,05 g der wirksamen Substanz. Wir pflegten den Patienten ein geschriebenes Schema mit jeder einzelnen Tagesdosis für die erste Woche mitzugeben. Von 0,125 g am ersten Tag wurde in langsamem Ansteigen um $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tablette pro Tag eine Dauerdosis erreicht, die dann ohne weiteres über Wochen eingenommen werden konnte; sie entspricht jener Menge D., die gerade noch ohne Nebenerscheinungen ertragen wird, und lag in unsern Fällen durchschnittlich bei 0,2 g täglich, d. h. morgens 1, mittags und abends je $1\frac{1}{2}$ Tabletten mit dem Essen. Die parenterale Applikation ist bei PDBS nicht indiziert.

Die folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über die Behandlungsergebnisse, wobei wir angesichts der geringern Zahl auf eine Anführung der einzelnen Syndrome verzichtet haben.

Auch mit Dilvasène konnten also rund $\frac{3}{4}$ aller Behandelten klinisch und in bezug auf die WEV günstig beeinflusst werden. Es fiel uns sofort auf, dass in der Mehrzahl davon schon in den ersten Tagen eine erstaunliche Besserung eintrat. Die Hautfarbe bei Akrocyanosis und Erythrocyanosis crurum normalisierte sich zusehends, das Irisblendenphänomen wurde diskreter oder verschwand völlig, die teigigen, trophischen Oedeme der Finger bzw. der Unterschenkel gingen messbar zurück, während die ohne Kältebelastung unter gleichen äusseren Bedingungen kontrollierten Niveautemperaturen höhere Werte zeigten. Die WE-Verbesserungen waren nicht immer analog dem klinisch auffallend günstigen Verlauf. Der aus allen Verbesserungen errechnete mittlere Mehrwert der 21-Minuten-PW beträgt 24,0 (vgl. Tab. 7, S. 37). Diese zeitweilige Diskrepanz erklären wir mit Naef damit, dass der WEV «eine anspruchsvolle Prüfung der Arteriolenfunktion bedeutet, da das kalte Teilbad ein grösseres Kältetrauma dar-

Diagnose	Behan- delte Fälle	KLINISCH		WIEDERERWÄRMUNG (Hä. oder Fu.)			
		« ge- heilt »	gebes- sert	unbeein- flusst	vor Beh. verzögert	nach Behandlung normal gebessert	unbeeinfl.
Primär funktionelle DBS							
a) der Hände	20	7	10	3	16	3	4
b) der Füße	10	7	1	2	5	2	3
Endangitis obliterans (Füsse)	3	0	1	2	3	3	0
Total	33	14	12	7	24	8	7

Tab. 6: Übersicht über die Therapieerfolge mit Dilvasène.

stellt als die Einflüsse von Witterung und Raumtemperatur» (41).

Zur Veranschaulichung geben wir zuerst auszugsweise einige Krankengeschichten wieder:

1. H. J., ♀, 1930. Vor einem Jahr schwere eitrige Angina. Erstmals seit Winteranfang 1949 zunehmend schmerzhaftes Rötung und Frostbeulen an den Beinen. Spezielle Befunde (26.1.50): Im unteren Unterschenkel drittels beidseits vorn und seitlich je ca. $\frac{1}{2}$ Dutzend rappen- bis fünffrankenstückgrosse Pernionen, mit ausgeprägter subkutaner Infiltration, Druckdolenz und blauvioletter Verfärbung der Hautoberfläche. Diese ist in der Umgebung stark erythrocyanotisch. Leichte örtliche Oedeme. An Knien und Oberschenkeln sehr ausgedehnte Livedo reticularis. Hände stark akrocyanotisch. WE: Grosszehen-PW nach 45' links 82,3; rechts 110,5. — Behandlung mit D., bis $4\frac{1}{2}$ Tabletten täglich. Innert einer Woche Verschwinden der Schmerzen, allgemein anhaltendes wohliges Wärmegefühl. Schwellungen und Infiltrationen gehen völlig zurück; nach drei Wochen bestehen an Stelle der Pernionen nur noch vereinzelte Pigmentflecken. PW-Anstieg um 93,2 auf 175,7 links, um 78,5 auf 189 rechts. Auch die übrige Haut zeigt annähernd normales Aussehen.

2. D. Z., ♀, 1918. Morbus Raynaud. Behandlung seit 1938 mit verschiedenen chemischen und physikalischen Methoden. 1949 Amputation der 5. Zehe rechts. Typische Raynaud-Attacken, alljährlich häufiger und intensiver, in jüngerer Zeit besonders an den Händen. Kann Arbeit als Serviertochter in einem Berghaus im Winter oft nicht unbeschränkt ausführen. WE beidseits an den H. stark verzögert. Schon nach den ersten drei Tagen der D.-Medikation spontaner Telefonanruf, die Krämpfe seien fast verschwunden. Die Patientin wird innert vier Wochen wieder ungehemmt arbeitsfähig; die Raynaud-Anfälle vermindern sich um das Vierfache. Hände und Füße nach subjektiven Angaben viel häufiger warm, WE nicht verbessert. Die Patientin verlangt weiter Dilvasene als das einzige Mittel, das ihr je geholfen habe.

3. A. B., ♀, 1898. Seit Jahren bestehende Erythrocyanosis beider Unterschenkel mit starker Trophödembildung beidseits. Neurologischer Status unauffällig. Oszillogramm beidseits normal. WE: eher abnorm rasch i. S. der Erythromelalgie; schon nach 6 Minuten ist die Ausgangstemperatur von 30°C an beiden Grosszehenspitzen wieder erreicht. Damit überein stimmt Zunahme der Schmerzen bei Wärme. Nach 6 Wochen D.-Behandlung ist die Patientin beschwerdefrei. Der Umfang der U. S. handbreit supramalleolär ist links von 29 cm auf 26,5 cm und rechts von 30 cm auf 26 cm zurückgegangen. Sowohl Hautfarbe als auch Relief der beiden Unterschenkel völlig normalisiert.

4. J. R., ♀, 1910. Seit 17 Jahren ständig progrediente Sklerodaktylie mit Beteiligung der Gesichtshaut und Dysphagie inf. Sklerose der Oesophagusschleimhaut. Versteifung fast aller Finger

bei geringer Kälteeinwirkung sowie beschwerliches und schmerzhaftes «Absterben» der Finger, sehr langsames Warmwerden trotz aller wärmenden Schutzmassnahmen. 1941 Stellektomie beidseits, ohne Erfolg. Arteriographie zeigt im rechten Arm sehr eng gestellte Arterien ohne Kontinuitätsunterbrüche. Die DB der Hände ist sehr schlecht: auch bei mässiger Aussentemperatur Leichenblässe aller Finger, die im 21° C warmen Zimmer erst nach 20 Min. einer leichten Rötung und Erwärmung weicht. PW der Hände nach 21 Min. 29,0, d. h. hochgradig vermindert. Durch die D.-Behandlung wird zwar die Sklerose keineswegs, jedoch die PDB deutlich beeinflusst; trotz zunehmend kaltem Wetter verkürzt sich die Zeit bis zur deutlich sichtbaren Mehrdurchblutung der Finger nach Eintritt in den warmen Raum auf 5 Minuten gegenüber 20 Minuten vier Wochen vorher. Die Niveautemperaturen an allen Fingerspitzen, unter gleichen äusseren Bedingungen wie anfangs, erweisen sich um 2,5° und 3° höher. Die Patientin selbst stellt eine deutliche Besserung der Resistenz gegenüber Kälte im täglichen Leben fest, was vom Ehemann spontan bestätigt wird. WEV angesichts der starken Schmerzen im kalten Handbad nicht wiederholt.

5. E. L., ♀, 1918. Schmerzhafte Akroparästhesien in beiden Armen, besonders rechte Hand. Viel kalte Hände. Erwacht nachts infolge der Beschwerden. WE am 11. 11. 49: PW an Fingern beidseits 26,0. Röntgen: kleine Halsrippen beidseits, rechts etwas länger. Da sich die Patientin noch nicht zur Operation entschliessen kann, Dilvasène-Medikation. Nach zwei Wochen schon deutlich gebessert; nach weiteren zwei Wochen sind Symptome fast verschwunden. Die Patientin arbeitet beschwerdefrei und schläft wieder ungestört. PW am 28. 12. 49: 39,0 beidseits. Sobald Dilvasène abgesetzt wird, treten die Akroparästhesien wieder auf.

Weitere Beispiele vermittelt die graphische Darstellung in Abb. 4 (nächste Seite).

Als besonders wirksam erwies sich D. bei einer Reihe von Patienten, die seit vielen Jahren ausnahmslos jeden Winter unter Perniosis zu leiden hatten. Sie konnten fast alle den ganzen Winter über erscheinungsfrei bleiben, wenn sie bei Einbruch der Kälte oder beim Auftreten der ersten Erscheinungen in Behandlung kamen. Dabei genügte oft für immer eine Behandlung von etwa drei Wochen. Dasselbe stellten wir fest bei Patienten mit sog. Totenfingern.

Nebenwirkungen traten fast regelmässig auf in Form vermehrter Schweißsekretion, sobald die individuell sehr verschiedene Schwellendosis überschritten wurde, oder wenn zu Beginn allzu hohe Dosen gegeben worden waren. Zwei Patienten klagten über vermehrtes Aufstossen und Magendruck, ein weiterer über vermehrte Salivation und Pollakisurie. Während sich die Zeichen eines erhöhten Vagotonus bei der

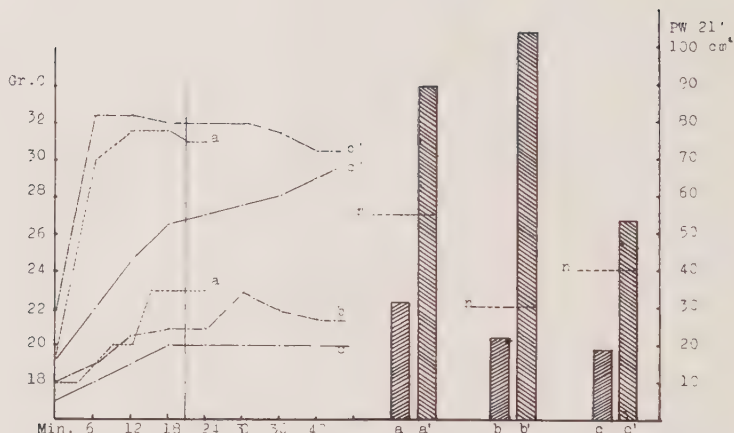


Abb. 4. Wiedererwärmungskurven vor und nach Behandlung mit Dilvasène. Rechts die entsprechenden Planimeterwerte; «n» = Niveau bei Gesunden gleichen Alters.

a—a': J. B., ♀, 29j.: Digni mortui. Fingerspitze III links.

b—b': A. H. ♂, 40j.: Gefäßspasmen linkes Bein nach Thrombose; linke Grosszehe.

c—c': J. R., ♂, 58j.: Endangiitis obliterans; rechte Grosszehe.

Hälfte der Fälle durch geringe Reduktion der Dosis rasch verloren, trat bei den übrigen das Schwitzen zeitweise immer wieder auf, was bei im Freien arbeitenden Patienten die Gefahr der Erkältung mit sich brachte. Die Wirkung auf den Blutdruck war ähnlich wie beim Hydergin. Sie wurde genau verfolgt bei 21 Patienten. Eine Senkung trat bei 16 von ihnen auf. Am ausgeprägtesten erschien dies bei einer 29jähr. Frau mit Digni mortui, bei der die Werte von 150/120 auf 125/85 mm/Hg zurückgingen, und zwar innert drei Wochen, unter völliger subjektiver und objektiver Normalisierung der PDB. Im Mittel betrug die Senkung für den systolischen und den diastolischen Druck je —12 mm/Hg.

5. Die kombinierte Hydergin-Dilvasène-Behandlung.

Von der Ueberlegung ausgehend, dass sich die beiden Medikamente in ihrer Wirkung synergistisch beeinflussen müssen, versuchten wir bei 8 Patienten, die auf eines der bei-

den allein gar nicht reagiert hatten, die kombinierte Behandlung. Es waren dies durchwegs schwere, zum Teil schon organisch fixierte DBS. Die Patienten nahmen per os 3mal 30 Tr. Hydergin und 3—5 Tabletten Dilvasène täglich und erhielten dazu Hydergininjektionen, meist zweimal pro Woche 2 cm³. Mit einer Ausnahme wurde diese Therapie ohne weiteres ertragen; eine Frau klagte über Wallungen.

Sechs von diesen acht Fällen zeigten auch unter der kombinierten Therapie keinerlei weitere Fortschritte. Bei einer Frau mit seit Jahren dauernder schmerzhafter, von lokalen Oedemen begleiteter Erythrocyanosis crurum konnte die sehr schlechte WE um das Dreifache verbessert werden. Die klinischen Symptome blieben aber teilweise bestehen. Abb. 5 zeigt am Beispiel eines Patienten mit Endangiitis obliterans beider Beine vergleichsweise die Wirkungen von Hydergin allein, Sympathektomie auf der rechten Seite und zusätzlichem Dilvasène für die Beschwerden am nicht operierten Bein. Oszillometrie, Arteriographie und Schindler-Versuch sowie anfänglicher WEV zeigten einen vollständigen Verschluss der Aa. tibial. ant. und Aa. fib. beidseits an.

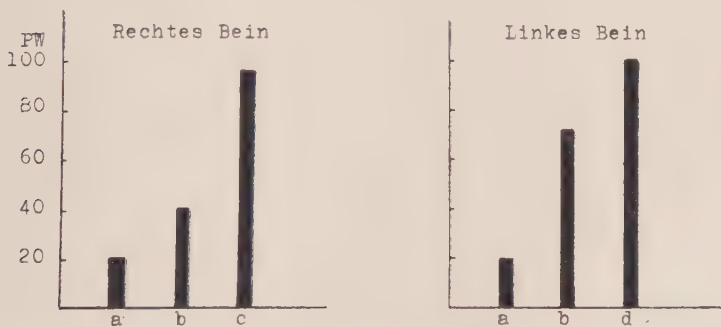


Abb. 5. Vergleichende Darstellung der PW bei einem Patienten mit Endangiitis obliterans beidseits.

a = vor der Behandlung.

b = nach 6wöchiger Hydergin-Behandlung.

c = 10 Monate nach lumbaler Sympathektomie rechts.

d = nach ebensolanger kombinierter Hydergin-Dilvasène-Therapie.

Die durch die Sympathektomie einerseits, durch Hydergin und Dilvasène andererseits erreichte Mehrdurchblutung als Folge der Eröffnung der Kollateralkreisläufe darf in diesem Fall als ebenbürtig bezeichnet werden. In beiden Extremitäten blieben jedoch Beschwerden i. S. einer Claudicatio intermittens bestehen.

6. Nachuntersuchungen nach Abschluss der Behandlung.

Um festzustellen, inwieweit die erzielten Erfolge auch nach Absetzen der Therapie andauerten, wurden einige der als gebessert Entlassenen im Februar 1950 zur Nachkontrolle aufgeboten. Dabei konnte bei 37 Fällen folgendes festgestellt werden:

- a) Nachkontrollen nach Hyderginbehandlung im Spätwinter 1948/1949:
- | | |
|---|-------|
| Zur Nachuntersuchung erschienen | 21 P. |
| Rezidiv sofort nach Schluss der Behandlung | 3 P. |
| Rezidiv Anfang Winter 1949/1950 | 6 P. |
| Besserung anhaltend bis Februar 1950 (6—12 Mt.) | 12 P. |
- b) Nachkontrollen nach Dilvasènebehandlung anfangs Winter 1949/1950:
- | | |
|---|-------|
| Zur Nachuntersuchung erschienen | 15 P. |
| Rezidiv sofort nach Schluss der Behandlung | 6 P. |
| Besserung anhaltend bis Februar 1950 (6—9 Wochen) | 9 P. |

Daraus darf geschlossen werden, dass bei mehr als der Hälfte jener Patienten, die günstig auf die Medikation angesprochen hatten, die Beeinflussung der vegetativen Tonuslage in bezug auf die periphere Durchblutung den Charakter einer nachhaltigen Umstimmung zeigte. Wenn wir berücksichtigen, dass unter den als Rezidive aufgeführten Patienten zwei mit Sklerodermie und vier mit M. Buerger inbegriffen sind, so kann zum mindesten für die primär funktionellen DBS das Ergebnis der Nachuntersuchungen als gut bezeichnet werden.

IV. Besprechung der Resultate

Unsere *diagnostischen Befunde* an 95 wegen peripherer DBS untersuchten Patienten haben die von *Ratschow, Allen, Naef* u. a. betonte Feststellung bestätigt, dass besonders Frauen zwischen Pubertät und Menopause den funktionellen Veränderungen unterworfen sind, die Endangiitis obliterans aber praktisch nur bei Männern gefunden wird. Der WEV erwies sich neuerdings auch in diagnostischer Hinsicht als zuverlässige Methode zur Beurteilung peripherer Zirkulationsverhältnisse. Die WE nach kaltem Teilbad war bei Beschwerden an den oberen Extremitäten in $\frac{4}{5}$, bei Messungen an den unteren Extremitäten in nicht ganz $\frac{3}{4}$ der Fälle unter der Norm. Auffallend sind die WE-Resultate besonders bei Akro-

cyanosis, *Digitus mortuus* und Morbus Buerger: WE praktisch immer und meist sehr beträchtlich verzögert. Angesichts unserer Erfahrungen können wir die Ansicht *Ratschows*, wonach Akrocyanose und Erythrocyanosis crur. puell. zu den «Angiopathien mit Neigung zu abnormer Erweiterungsreaktion der per. Gefässe» zu rechnen sind, nicht teilen, zeigten doch 90 % aller Akrocyanotiker und $\frac{1}{2}$ der Fälle mit Erythrocyanose eine verzögerte WE. Eine abnorme Bereitschaft zur Erweiterung der zuführenden Gefässe, d. h. eine abnorm rasche WE stellten wir nur bei drei Frauen mit erythrocyanotischen Unterschenkeln fest. Bei allen fanden sich teigige, auf das unterste Unterschenkeldrittel lokalisierte Oedeme und Zunahme der Beschwerden in warmer Umgebung. Zusammen mit dem WEV konnte differentialdiagnostisch der Schluss gezogen werden, dass es sich eher um Erythromelalgien handle, bei denen nicht die arterielle Zufuhr, sondern der Blutrückfluss infolge Atonie der venösen Kapillaranteile und der Venulen behindert ist. Im allgemeinen liefert der WEV an den Füßen nicht so aufschlussreiche Resultate wie an den Händen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Gefässregulationen an den Füßen schon physiologischerweise weniger fein differenziert und die Temperaturen an sich niedriger sind als an den Händen (28, 45, 47).

Die Symptome, die speziell auf familiäre, hormonale oder vegetativ-nervöse ätiologische Faktoren hinwiesen, sind früher besprochen worden (S. 20/21).

Die *therapeutischen Ergebnisse* an 82 regelmässig behandelten Patienten zeigen, dass mit den beiden geprüften Mitteln Hydergin und Dilvasène je über 70 % mehr oder weniger ausgeprägt gebessert werden konnten. Vergleichen wir die beiden Medikamente miteinander, so wären folgende Punkte hervorzuheben:

1. Hydergin: a) Ein deutlicher Erfolg tritt in der Regel erst nach mehrwöchiger, kurmässiger Behandlung ein. Besonders die klinischen Erscheinungen gehen nur langsam zurück, oft erst bei Einsetzen der Injektionsbehandlung. Diese Erfahrung steht im Gegensatz zu den Angaben *Kapperts*, der oft schon nach einigen Tagen deutliche Besserung gesehen hat, was bei uns fast nie vorkam. Auch liegen die Prozentzahlen der vom gleichen Autoren als gute Therapieerfolge gebuchten

Fälle fast doppelt so hoch wie unsere als «geheilt» entlassen, wogegen er nur 9,5 % Therapieresistente findet im Gegensatz zu 22,4 % bei uns. Ob der Grund für diese Diskrepanzen in der Unterschiedlichkeit des Krankengutes, der Methodik oder der subjektiven Beurteilung liegt, vermögen wir nicht zu entscheiden. Hinsichtlich der langen Behandlungsdauern auch bei leichteren Fällen gleichen unsere Erfahrungen denjenigen bei der Behandlung des vasomotorischen Kopfwehs mit DHE (26) oder der PDBS mit Prostigmin (43), wo trotz anfänglicher gelegentlicher Misserfolge die Notwendigkeit wochen- oder monatelanger Medikation vorliegt.

b) Hydergin wird im allgemeinen sehr gut ertragen; die Nebenerscheinungen sind bei sorgfältig einschleichender Dosierung gering. Ein «ausschleichendes» langsames Absetzen des Medikamentes erachten wir nicht für nötig.

c) Die Verbesserung der WE war dem klinischen Erfolg annähernd proportional.

2. Dilvasène: a) Die Wirkung tritt oft sehr augenfällig schon nach 3—5 Tagen ein; die klinischen Veränderungen normalisieren sich manchmal erstaunlich rasch. Die Zahl der klinisch und subjektiv beschwerdefrei Entlassenen ist prozentual zur Gesamtzahl etwas grösser als beim Hydergin (42,4 % gegenüber 34,7 % bei H.).

b) Auch bei sorgfältigster Dosierung und Ueberwachung reagieren einzelne vegetativ labile Patienten plötzlich wieder mit massiven Schweissausbrüchen, was oft unangenehm empfunden wird.

c) Die klinisch manifeste Verbesserung der PDB hält dem erhöhten Kältereiz beim WEV nicht immer so gut stand, wie das beim Hydergin der Fall ist und wie es nach dem klinischen Verlauf zu erwarten wäre.

Einen Anstieg der Oszillometerwerte unter der Behandlung, wie sie z. B. *Imfeld* (27) bei DHE-Applikation beschreibt, konnten wir bei keinem unserer Fälle beobachten, was nicht erstaunt, da ja das Oszillogramm nur die Pulswelle der Hauptgefässe wiedergibt, aber nichts aussagt über die Funktionstüchtigkeit der kleineren Arterien und der Kollateralen.

Dem Vergleich mit den von *Naef* in ähnlicher Methode erprobten Präparaten dient Tab. 7.

Präparat	WE geprüft bei	WE verbessert bei	Mittl. PW-Ver- besserung (21')
Perandren.....	18	12 (66,6%)	32,0
Ovoeyclin	10	9 (90 %)	28,7
Fenocyclin	16	8 (50 %)	28,5
D. H. E.	22	17 (77 %)	22,5
Percorten	17	8 (47 %)	15,4
Kombination von Sexualhormonen	5	5 (100 %)	30,6
Hydergin	41	31 (75,6%)	30,7
Dilvasene	24	17 (70,9%)	24,0

Tab. 7: Vergleich der Wiedererwärmungsverbesserung durch Hydergin, Dilvasene und früher geprüfte Medikamente (s. Naef)

Die beiden auf das VNS wirkenden Mittel dürfen also im ganzen als annähernd gleichwertig den Sexualhormonen und als dem DHE überlegen betrachtet werden. Sie haben für die Praxis den grossen Vorteil, dass sie bei Patienten jeden Alters und Geschlechts bedenkenlos verwendet werden dürfen, was von den Sexualhormonen nicht gesagt werden kann.

Die vorliegenden Erfahrungen lassen ex iuvantibus die wesentliche Rolle des VNS in der Pathogenese von PDBS erkennen. Wir haben aber schon einleitend darauf hingewiesen, dass dieser Faktor nur in einem Teil der Fälle die Hauptursache, in einem andern Teil dagegen peripherer Ausdruck umfassenderer Regulationsstörungen sein wird. Zur ersteren Gruppe gehören vermutlich die völlig und für längere Zeit «Geheilten», zur zweiten die teilweise oder völlig Resistenten und die Rezidive. Angesichts dieser Zusammenhänge geben wir abschliessend noch einer mehr theoretischen Ueberlegung Raum, die einem Vorbehalt gegenüber der Therapie der primär funktionellen PDBS durch alleinige Beeinflussung des VNS gleichkäme:

Bei einem Teil der stark Kälteempfindlichen, resp. Kältegeschädigten findet sich, wie eingangs erwähnt, eine mangelhafte chemische Wärmeregulierung, sei es in Form ungenügender oder fehlender Glykogenmobilisierung nach Kältereiz, sei es infolge eines allgemein verminderten Grundumsatzes (13, 51). Dem sympathisch-ergotropen Anteil des VNS ist aber der Schutz des Organismus vor Unterkühlung, die Erhaltung der Binnentemperatur übertragen. Bei mangelnder chemischer Wärmeproduktion kann nur eine Drosselung der peripheren Gefässe einen Wärmeverlust des Körpers verhindern. Der sich peripher-vasokonstriktorisch äussernde Sympathicotonus ist in diesem Falle eine Notmassnahme gegen das Absinken der Binnentemperatur. Dieses muss verhindert werden selbst auf die Gefahr hin, dass dabei den nutritiven Ansprüchen der Peripherie, insbesondere der Haut der Extremitäten, nicht mehr Genüge geleistet werden kann. Es ist dies ein Beispiel für das bei der Regulierung des Kreislaufs allgemein gültige Gesetz, dass bei einer Kollision der Bedürfnisse die Funktionen geringerer physiologischer Dignität zugunsten der wichtigeren zurückzutreten haben (Hess, 23). — Unter diesen Umständen wäre eine medikamentöse, peripher-vaskuläre Sympathicolysie, bzw. Parasympathicusanregung insofern para-

dox, als sie den Organismus auch noch der kompensatorisch höherwertigen, physikalischen Wärmeeinsparung berauben würde. Ein Anzeichen dafür mag vielleicht das gelegentlich beobachtete Frösteln einzelner Patienten unter der Behandlung sein, wie es vor uns auch *Brack* beim *Priscol* bemerkt hat. Andererseits wäre aber zu untersuchen, ob nicht durch die therapeutische Weitstellung der Gefässe die darniederliegende chemische Wärmeregulation notgedrungenerweise wieder in Gang gebracht wird, was sich in langsamer Normalisierung des kältereфлекторischen Blutzuckeranstieges oder des Grundumsatzes äussern müsste. Ein einziger unserer Patienten berichtete über viel grösseren Appetit seit der Hyderginbehandlung.

Während also die peripheren Wirkungen von Hydergin und Dilvasène klinisch weitgehend gesichert erscheinen, bedarf der Fragenkomplex zentraler pathogenetischer Faktoren und entsprechender aetiologischer Therapie bei PDBS noch mancher Abklärung.

V. Zusammenfassung

Es war uns darum zu tun, zwei neue, über das vegetative Nervensystem wirkende Medikamente, das Sympathicolyticum Hydergin und das Parasympathicomimeticum Dilvasène, auf ihre Bewährung bei der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen in der Praxis zu prüfen.

Nach einleitender Besprechung der Bedeutung des vegetativen Nervensystems in der Physiologie und Pathophysiologie der peripheren Blutzirkulation und des Wärmehaushaltes an Hand der Literatur erfolgt die Darstellung der Ergebnisse eigener, während eines Jahres an der Städtischen Poliklinik Zürich ausgeführter Untersuchungen. Sie betreffen einerseits weitere diagnostische Beobachtungen, u. a. mit funktionellen Hauttemperaturmessungen, an 95 Patienten mit verschiedenenartigen peripheren Durchblutungsstörungen, andererseits die therapeutischen Erfahrungen bei 82 mit Hydergin oder Dilvasène behandelten Fällen. Bei insgesamt 31 von ihnen konnte klinisch und subjektiv Beschwerdefreiheit, bei 33 eine wesentliche Besserung erreicht werden, während 18 nicht auf die

Medikation ansprachen. Die klinischen Resultate wurden erneut hautthermometrisch objektiviert. Auch nach Abschluss der Behandlung hielt die Besserung besonders bei den Patienten mit funktionellen Störungen oft über viele Wochen und Monate an.

Die beiden über das vegetative Nervensystem wirkenden Mittel halten Vergleichen mit früher geprüften Präparaten, insbesondere mit den Sexualhormonen, ohne weiteres stand, zeitigen aber weniger schwerwiegende Nebenerscheinungen als die nur beschränkt anwendbaren Hormone.

Schliesslich wird an Hand früherer und eigener Untersuchungsergebnisse die Berechtigung zu einer Therapie peripherer Durchblutungsstörungen durch medikamentöse Beeinflussung des vegetativen Nervensystems nochmals theoretisch erörtert.

VI. Literaturverzeichnis

Die Nummern entsprechen den im Text aufgeführten Zahlen.

1. Abramson, Zazeela, Schkloven: The Vasodilating Action of various therapeutic Procedures which are used in the Treatment of Peripheral Vascular Diseases. *Am. Heart J.* 21, 756 (1941).
2. Allen E. V., Barker N. W., Hines E. A.: *Peripheral Vascular Diseases*. W. B. Saunders, Philadelphia-London, 1947.
3. Baumgartner P.: Klinische Untersuchungen mit einem neuen Hautthermometer. *Med. Neuheiten Hausmann AG.*, Nr. 5, 1948.
4. Binet L., Burstein M.: Sur la motricité des vaisseaux périphériques. *La Presse Médicale* 33, 445 (1949).
5. — Etude expérimentale de quelques substances vasodilatatrices injectées par voie intraartérielle. *Presse Médicale* 65, 929 (1949).
6. Bircher R., Cerletti A.: Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie von Kreislaufstörungen mit den Dihydroalkaloiden des Mutterkorns. Einleitung zu Kappert, *Helv. Med. Act.*, Suppl. XXII, 1949.
7. Bluntschli H. J., Goetz R. H.: Ueber Kreislaufwirkungen neuer Mutterkornalkaloide am Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* 77, 769 (1947).
8. Bruman F.: Ein Beitrag zur Physiologie der zentralen Temperaturregulation. Diss. Zürich 1929.
9. Brack W.: Ueber die Perniosis und die Raynaudsche Krankheit und ihre Behandlung mit Priscol. *Schweiz. med. Wschr.* 70, 948 (1940).
10. Bürgi S.: Zur Physiologie und Pharmakologie der überlebenden Arterie. *Helv. Phys. Acta* 2, 345 (1944).
11. Burckhardt W.: Die periphere Zirkulation in der Haut und ihre funktionellen Störungen. *Aerzt. Monatshefte* 1948, Nr. 5, S. 417.
12. — Zur Behandlung peripherer funktioneller Durchblutungsstörungen, insbesondere mit Sexualhormonen. *Schweiz. med. Wschr.* 76, 1147 (1946).
13. — Ueber die Beziehungen der peripheren Zirkulation zur inneren Sekretion und zum Stoffwechsel an Hand von Hauttemperaturmessungen. *Arch. f. Dermat.*, 1950, im Druck.
14. Cier J. F.: La régulation thermique. *Pr. méd. Suppl.* 47, 688 B, 1949.
15. Dalla Torre L.: Sur la réaction des artères digitales à la température et aux vasodilatateurs. *Schweiz. med. Wschr.* 73, 1274 (1943).
16. Day R., Kligman W. O.: The effect of sleep on the skin temperature reactions in a case of acrocyanosis. *J. Clin. Invest.* 18, 271 (1939); zit. bei Allen (2).

17. *Donegan J.F.*: Innervation of Veins. *J. Physiol.* 55, 226 (1921).
18. *Doxiades Th.*: Schweiz. med. Wschr. 79, 29, 679 (1949).
19. *Fourneau, Bovet D., Bovet F., Montezin*: Activité acétylcholinique particulièrement intense dans une nouvelle série d'amino-acétals de polyols. *B. S. Chim. Biol.*, t. 26, 516 (1944).
20. *Frowein, Harrer*: Pharmakodynamische Funktionsprüfungen des neurovegetativen Systems. *Med. Klinik* 36, 1151 (1949).
21. *Gonin A., Gallavardin L.*: Effet du 2249 F sur certains paroxysmes tachycardiques. *J. Méd. de Lyon* 664, 635 (1947).
22. *Hermann K.A.*: Der Einfluss von Sexualhormonen auf die Hauttemperatur bei Probanden und Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen. Diss. Zürich 1947.
23. *Hess W.R.*: Die Regulierung des peripheren Blutkreislaufes. *Erg. Inn. Med. und Kinderhkl.*, 23. Bd. Julius Springer, 1923.
24. — Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Benno Schwabe, Basel, 1948.
25. *Hess W.R., Stoll W.A.*: Die Regulierung der Körpertemperatur. *Helv. Phys. Acta* 2, 461 (1944).
26. *Hofmann P.*: Zur Pathogenese und Therapie des vasomotorischen Kopfwehs mit DHE. *Schweiz. med. Wschr.* 80, 28 (1950).
27. *Imfeld I.P.*: Erste klinische Erfahrungen mit Dihydroergotamin. *Schweiz. med. Wschr.* 76, 1263 (1946).
28. *Ipsen J.*: Hauttemperaturen. Georg Thieme, Leipzig, 1936.
29. *Judmaier F.*: Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit besonderer Berücksichtigung der alten Erfrierungen. *Wien. klin. Wschr.* 61, 85 (1949).
30. *Kappert A.*: Untersuchungen über die Wirkungen neuer dihydrierter Mutterkornalkaloide bei peripheren Durchblutungsstörungen und Hypertonie. *Helv. Med. Acta*, Ser. A, Suppl. XXII, 1949.
31. — Ueber einige neuere Entwicklungen in der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen. *Praxis* 38, 727 (1949).
32. *Klare V.*: Ueber die Verwendung durchblutungsverbessernder Mittel bei der Behandlung poliomyelitischer Lähmungen. *Wien. kl. Wschr.* 61, 137 (1949).
33. *Kreindler A., Elias H.*: Zur Klinik und Pathogenese der juvenilen Akrocyanose. *Ztschr. Kinderhkl.* 50, 608 (1930/31). Zit. bei Allen (2).
34. *Kuré K.*: Ueber den Spinalparasymphicus. Benno Schwabe, Basel, 1931.
35. *Lenggenhager K.*: Beobachtungen an Raynaud-Patienten. *Schweiz. med. Wschr.* 77, 97 (1947).
36. *Maddock G., Collier F.A.*: The role of the Extremities in the Dissipation of Heat. *Am. J. Physiol.* 106, 589 (1933).
37. *Meier R., Meyer R.Th.*: Schweiz. med. Wschr. 71, 1206 (1941).
38. *Meier R., Müller R.*: Schweiz. med. Wschr. 69, 1271 (1939).
39. *Miescher G.*: Demonstr. *Schweiz. Derm. tagg.; Dermatologica* 96, 268 (1948).

40. Möller, K. O.: Pharmakologie. Benno Schwabe, Basel, 1947.
41. Naef R.: Weitere Erfahrungen mit Sexualhormonen sowie neue Untersuchungen mit DHE und Percorten zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen. Diss. Zürich 1948.
42. Paufigue, Bonamour: Traitement de l'oblitération des artères de la rétine par un vasodilatateur. Lyon méd. 34, 562 (1947).
43. Perlow S.: Prostigmine in the Treatment of Peripheral Circulatory Disturbances. J. Am. Med. Ass. 114, 1991 (1940).
44. Pissemiski S. A.: Ueber den Einfluss der Temperatur auf die peripheren Gefässe Pflüg. Arch. 156, 426 (1913).
45. Ratschow M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen. Th. Steinkopff, Dresden u. Leipzig (1946).
46. Rein: Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer, 1938.
47. Riedweg X.: Die spontane Wiedererwärmung der Haut an den Füßen nach Abkühlung. Diss. Zürich 1949.
48. Rothlin E.: Schweiz. med. Wschr. 76, 1254 (1946).
49. Schindler-Baumann J.: Hauttemperaturmessungen bei Zirkulationsstörungen in den Extremitäten. Schweiz. med. Wschr. 75, 636 (1945).
50. Schlegel W. S.: Die vegetativen Umschaltungen während der Pubertät und Keimdrüseninvolution bei Athletikern und Asthenikern. Med. Klinik 44, 433 (1948).
51. Schneider W.: Aetiologie und Pathogenese der Kälteschäden der Haut. Arch. f. Dermat. 186, 3 (1948).
52. Schneider W., Erasmey H.: Der Kalium-Calcium-Stoffwechsel bei der Perniosis. Arch. f. Dermat. 186, 137 (1948).
53. Schwamberger W.: Die Beeinflussung der Hauttemperatur als pharmakologische Prüfung gefässerweiternder Mittel. Diss. Zürich 1944.
54. Schröder M.: Bestimmungen der Wiedererwärmungszeit der Haut bei Patienten mit Pernionen. Praxis 1944, Nr. 3.
55. Seitz L.: Sympathicus und Parasympathicus. Dtsch. med. Wschr. 33, 989 (1949).
56. Sigwald J.: Activités thérapeutiques du Dilvasène, vasodilatateur actif par voie buccale. Gaz. méd. France 53, 160 (1946).
57. Spühler O.: Neue Wege in der Therapie der Sympathicus-erkrankungen. Vortr. Ges. Aerzte in Zürich, Ref. Schweiz. med. Wschr. 59, 111, (1949).
58. Spühler O., Walther H., Brunner W.: Schweiz. med. Wschr. 59, 357 (1949).
59. Sunder-Plassmann: zit. bei Ratschow (45) und Schneider (51).
60. Steigrad A.: Die Beeinflussung der Hauttemperatur durch heisse Getränke. Diss. Zürich 1948.
61. Stoll W. A.: Hypothalamus und Temperaturregulierung. Helv. Phys. Acta 1, 354 (1943).
62. Stray K.: Experimental Investigations of the Reaction of the Skin to Cold. Oslo 1943.
63. Szadursky J. A. R.: Die Wiedererwärmung der Haut nach einem kalten Handbad bei 225 gesunden Personen. Diss. Zch. 1948.

64. *Thauer R.*: Der Mechanismus der Wärmeregulation. *Erg. Physiol.* 41, 607 (1939).
65. *Therapeutic Notes P.D., Co.*: Etamon Blockade. Vol. 55, S. 3 (1948).
66. *Verzar F.*: Lehrbuch der innern Sekretion. Verl. Ars Medici, Liestal, 1948.
67. *Villaret et collab.*: Arch. Malad. Cœur 27, 725 (1934), zit. bei Allen.
68. *Villiger-Ludwig*: Die periphere Innervation. Benno Schwabe, Basel, 1946.

Herrn Prof. Dr. *W. Burckhardt* danke ich herzlich für seine stetige Bereitschaft, das Entstehen dieser Arbeit mit Rat und Tat zu fördern. Ferner danke ich Herrn Dr. *J. v. Albertini* für die freundliche Zuweisung einiger seiner Patienten, sowie allen, die mir während der Arbeit helfend zur Seite gestanden sind.

Curriculum vitae

Geboren am 5. September 1923 in Baden (Aargau). Dasselbst fünf Jahre Primar- und drei Jahre Bezirksschule. Literaturgymnasium der Kantonsschule Zürich, mit Maturität Typ A im Sommer 1942. Erste zwei Semester des Medizinstudiums und erstes propädeutisches Examen an der Universität Lausanne. Anatomisch-physiologische Semester und Prüfung in Zürich. Klinische Studien ein Jahr an der Universität Genf, übrige Zeit in Zürich. Eidgenössisches Staatsexamen Herbst 1948 in Zürich. Vom März 1949 bis März 1950 Assistent der Städtischen Poliklinik Zürich.

